

# Chiral ferrocenyl amidines as modular ligands for applications in asymmetric catalysis

**Doctoral Thesis****Author(s):**

Camponovo, Francesco Patrizio

**Publication date:**

2009

**Permanent link:**

<https://doi.org/10.3929/ethz-a-005772740>

**Rights / license:**

In Copyright - Non-Commercial Use Permitted

Dissertation ETH No. 18199

# **Chiral Ferrocenyl Amidines as Modular Ligands for Applications in Asymmetric Catalysis**

A Dissertation Submitted to the  
SWISS FEDERAL INSTITUTE OF TECHNOLOGY ZURICH

For the Degree of  
DOCTOR OF SCIENCES

Presented by

**Francesco Patrizio Camponovo**

Dipl. Chem., ETH Zürich

born on April 2<sup>nd</sup>, 1980

citizen of Chiasso (TI)

Accepted on the Recommendation of

Prof. Dr. Antonio Togni, examiner

Prof. Dr. Paul S. Pregosin, co-examiner

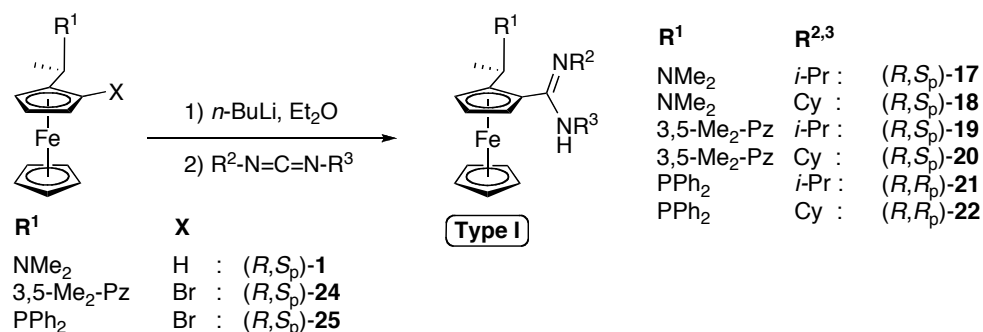
Zurich 2009

# Abstract

*Amidines* and their anionic derivatives *amidinates* are versatile nitrogen ligands for which the steric and electronic properties can easily be modified by the introduction of different substituents. Applications in homogeneous catalysis are however very rare. With the intention of investigating and evaluate this class of ligands in homogeneous asymmetric catalysis, we developed new amidine/amidinato ligands and related analogues (*i.e.* aminopyridines) using ferrocenes as stereogenic scaffolds.

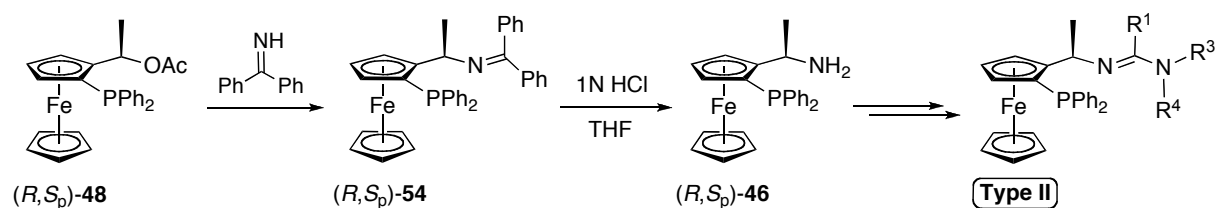
An introductory survey of the general properties, coordination chemistry and applications in (asymmetric) catalysis of amidines and amidinates is given in **chapter 1**.

**Chapter 2** concentrates on the development of amidines with a C-bound stereogenic ferrocene (Type I ligands). A highly modular approach starting from *Ugi*'s amine (**1**) was developed. This gives the possibility of easily introducing a second donor unit (*e.g.* amine, pyrazole, phosphine) at the stereogenic center of the alkyl side chain of the ferrocene.



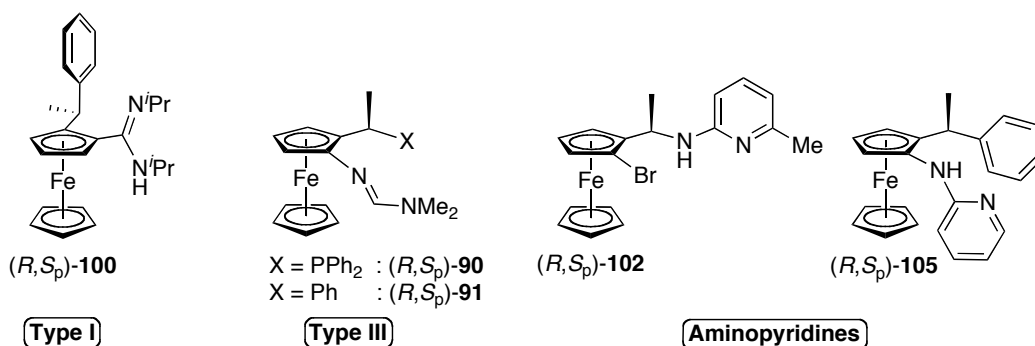
When applied in the palladium-catalyzed asymmetric allylic alkylation and amination reactions, the new ligands show very good enantioselectivities but variable activities. The P^N ligands **21** and **22** are particularly successful giving up to 98% *ee*, for reaction times of 1-2 hours and catalyst loading of 4 mol-% palladium for both the alkylation and amination reactions. Interestingly, the amination is as fast or even faster than the alkylation reaction, an unexpected behavior when using the same ligand.

**Chapter 3** reports a new preparation of the primary ferrocenyl amine (*R,S\_p*)-PPF-NH<sub>2</sub> (**46**) as an important precursor for the synthesis of ferrocenyl amidines (Type II ligands). A ferrocenyl imine **54** prepared by alkylation of benzophenone imine with PPF-OAc (**48**) is used as amine synthon.



Cationic iridium(I) complexes were prepared with the amine **46**, imine **54** and a derived amidine PPF-N=CH-NMe<sub>2</sub> (**59**) ligands. An unusual conformation of the ligands with the methyl group pointing away from the ferrocene core and a practically perfectly matching of the 3D-disposition of the coordinated ligands are found for all the complexes by X-ray crystallography and 2D-NMR techniques. Application in the iridium-catalyzed transfer-hydrogenation of acetophenone gives moderate activities and enantioselectivities (up to 33% *ee*).

**Chapter 4** reports additional studies towards chiral ferrocenyl amidines and derivatives. In particular, preliminary efforts towards ligands of Type I possessing an amidine and a non-coordinating group and the synthesis of ferrocenyl aminopyridines as amidine analogues are presented. Few examples of amidines and aminopyridines directly bound to the Cp-ring (Type III ligands) are also reported.

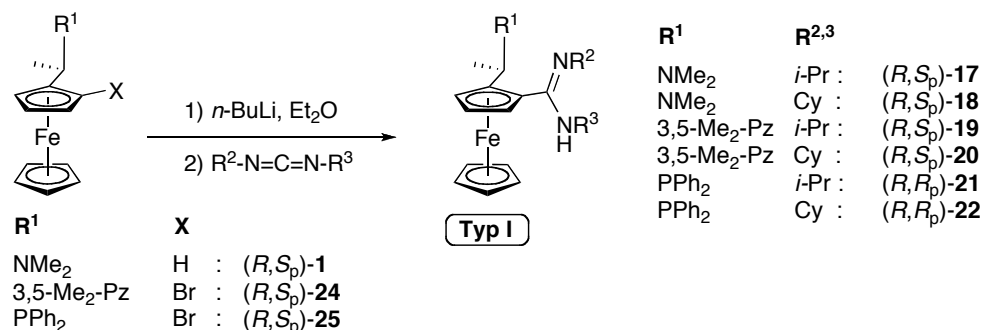


# Zusammenfassung

*Amidine* und ihre anionischen Derivate –*Amidinate*– sind flexible Stickstoff-Liganden; durch Einführung von verschiedenen Substituenten können ihre sterische und elektronische Eigenschaften einfach modifiziert werden. Anwendungen in der homogenen Katalyse sind jedoch selten. Mit dem Ziel, diese Klasse von Liganden in homogenkatalytischen enantioselektiven Reaktionen zu evaluieren und untersuchen, haben wir neue Amidine/Amidinato Liganden und deren Analoge (z.B. Aminopyridine) synthetisiert, die Ferrocene als stereogene Einheit enthalten.

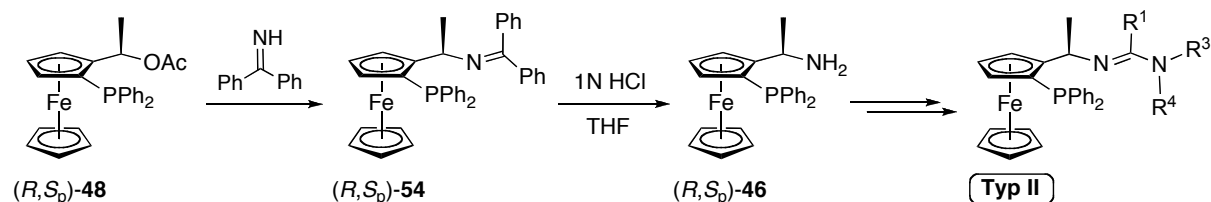
Als Einführung in das Thema der Amidine und Amidinate wird in **Kapitel 1** eine Literaturübersicht über deren allgemeine Eigenschaften, Koordinationschemie und katalytische Anwendungen gegeben.

In **Kapitel 2** wird die Entwicklung von Amidinen, welche durch den Amidin-Kohlenstoff an ein stereogenes Ferrocen gebunden sind, diskutiert (Typ I Liganden). Eine hier entwickelte modulare Methode verwendet *Ugi*'s Amin (**1**) als Edukt. Somit kann eine zweite Donorgruppe, beispielsweise ein Amin, ein Pyrazol oder ein Phosphin, am stereogenen Zentrum der Alkylkette leicht eingeführt werden.



Der Einsatz dieser neuen Liganden in der palladiumkatalysierten, asymmetrischen allylischen Alkylierung und Aminierung gibt unterschiedliche, ligandabhängige Resultate; im allgemeinen werden aber gute und vielversprechende Enantioselektivitäten beobachtet. Die P<sup>^</sup>N Liganden **21** und **22** sind besonders erfolgreich und hohe Enantioselektivitäten bis 98% *ee* werden für Reaktionszeiten von 1-2 Stunden bei 4 mol-% Katalysator sowohl für die Alkylierung als auch für die Aminierung erhalten. Interessanterweise erfolgt die Aminierung gleich schnell oder sogar schneller als die Alkylierung; ein unerwartetes Resultat für denselben Liganden.

In **Kapitel 3** wird ein neuer Syntheseweg zum primären Ferrocenylamin  $(R,S_p)$ -PPF-NH<sub>2</sub> (**46**), ein wichtiger Vorläufer für Ferrocenylamidine (Typ II Liganden), vorgestellt. Dabei wird ein Ferrocenylimin **54**, das durch Alkylierung von Benzophenon mit PPF-OAc (**48**) erhältlich ist, als Aminsynthon synthetisiert.



Ausgehend von Amin **46**, Imin **54** und Amidin PPF-N=CH-NMe<sub>2</sub> (**59**) wurden kationische Iridium(I)-Komplexe synthetisiert und untersucht. Eine für Ferrocenylliganden dieses Typs ungewöhnliche Konformation wurde im Festkörper und in Lösung (Röntgenstruktur Analysen und 2D-NMR Untersuchungen) beobachtet. Dabei liegt die Methylgruppe im pseudoaxialer Position vor. Außerdem zeigen die drei Kristallstrukturen eine ähnliche dreidimensionale Anordnung der koordinierten Liganden und können sehr gut übereinander gelegt werden. Anwendung in der iridiumkatalysierten Transferhydrierung von Acetophenon zeigt mässige Aktivitäten und Enantioselektivitäten bis 33% *ee*.

Zusätzliche Untersuchungen zur Entwicklung neuer Ferrocenylamidine und deren Derivate werden in **Kapitel 4** vorgestellt. Vorläufige Studien zur Entwicklung von Typ I Liganden, die eine Amidin- und eine nicht-koordinierende Gruppe enthalten, werden diskutiert. Die Synthese von Ferrocenylaminopyridinen als Amidinanaloga, sowie einige Beispiele asymmetrischer Amidine und Aminopyridine, die direkt an den Cp-Ring gebunden sind (Typ III Liganden), werden ebenfalls diskutiert.

